

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

This Page Blank (uspto)

(57)

Int. Cl.:

C 07 d, 91/38

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

(52)

Deutsche Kl.: 12 p, 4/01

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

Offenlegungsschrift 2213 558

Aktenzeichen: P 22 13 558.6

Anmeldetag: 21. März 1972

Offenlegungstag: 5. Oktober 1972

Ausstellungspriorität: —

INTERNATIONAL REFERENCE
SCIENCE AND INNOVATION

11 OCT 1972

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum:

30. März 1971

20. August 1971

(33)

Land:

Großbritannien

(31)

Aktenzeichen:

8252-71

39106-71

(54)

Bezeichnung:

Thiazolylsulfide

(61)

Zusatz zu:

—

(62)

Ausscheidung aus:

—

(71)

Anmelder:

Lilly Industries Ltd., London

Vertreter gem. § 16 PatG:

Redies, F., Dr.-Ing. Dr. jur.; Redies, B., Dr. rer. nat.;
Türk, D., Dr. rer. nat.; Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Patentanwälte,
4000 Düsseldorf-Benrath

(72)

Als Erfinder benannt:

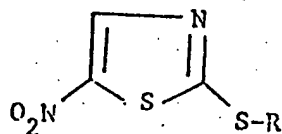
Hughes, Peter Graham, Sunningdale, Berkshire;
Verge, John Pomfret, Assendon, Oxfordshire (Großbritannien)

DT 2213558

Thiazolylsulfide

Die Erfindung betrifft Thiazolylsulfide und die Verwendung dieser Verbindungen als fungizide Mittel. Die Erfindung betrifft weiterhin fungizide Zubereitungen, die diese Thiazolylsulfide enthalten, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Thiazolylsulfide der Formel



und die entsprechenden Sulfone, worin R eine durch ein Kohlenstoffatom an den Nitrothiazolylsulfid-Teil gebundene heteroaromatische Gruppe bedeutet, die

- a) ein monocyclischer fünfgliedriger Ring mit 3 oder 4 Heteroringatomen, von denen zwei Atome Stickstoffatome und die übrigen Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefel-Atome sind, oder
- b) ein monocyclischer oder kondensierter bicyclischer 6- bis 10-gliedriger Ring mit 1 bis 4 Heteroringatomen,

von denen eines ein Stickstoffatom und die anderen Stickstoff- und/oder Sauerstoffatome sind, ist.

Die heteroaromatische Gruppe kann, falls gewünscht, einen oder mehrere Substituenten tragen, die die fungizide Aktivität der Verbindungen der Formel I nicht wesentlich nachteilig beeinflussen. Beispiele für solche Substituenten sind C_{1-10} Alkyl, C_{2-6} Alkenyl, C_{2-6} Alkynyl, Phenyl- C_{1-6} alkyl, Hydroxy- C_{1-6} alkyl, Halo- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} Alkylthio, C_{2-6} Alkenylthio, C_{2-6} Alkynylthio, Phenyl- C_{1-6} alkylthio, Hydroxy- C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} Alkylamino, Amino, Nitro, Mercapto, Hydroxyl, Halogenatome, ein Sauerstoffatom

(das ein Keton oder N-Oxid bildet) oder ein Schwefelatom (das ein Thion bildet). Der hier verwendete Ausdruck

" C_{1-10} Alkyl" umfaßt unverweigte und verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffketten mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen,

wie Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Amyl, Isoamyl, n-Hexyl, n-Octyl und n-Decyl. Der Ausdruck

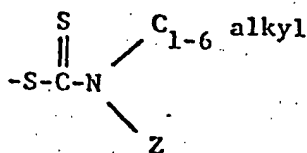
" C_{1-6} alkyl" umfaßt die oben erwähnten Alkylgruppen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Der Ausdruck " C_{2-6} Alkenyl"

und der Ausdruck " C_{2-6} Alkynyl" werden zur Kennzeichnung von unverzweigten oder verzweigten Kohlenwasserstoffketten

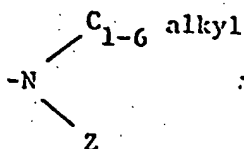
mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen verwendet, die durch eine Doppel- oder Dreifach-Bindung ungesättigt sind, wie Vinyl, Allyl, Propargyl, 1-Methylvinyl, But-1-enyl, But-2-enyl,

^{*)} C_{1-6} Alkylthiocarbamylthio, Phenyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Piperidinyl,

But-2-ynyl, 1-Methylbut-2-enyl, Pent-1-enyl, Pent-3-enyl, 3-Methylbut-1-ynyl, 1,1-Dimethylallyl, Hex-2-enyl und 1-Methyl-1-äthylallyl. Der Ausdruck "Phenyl-C₁₋₆ alkyl" umfaßt die oben erwähnten C₁₋₆ Alkyl-Gruppen, die durch eine Phenylgruppe substituiert sind, wie Benzyl, Phenäthyl, Phenopropyl, 1-Benzyläthyl, Phenobutyl und 2-Benzylpropyl. Der Ausdruck "Hydroxy-C₁₋₆ alkyl" umfaßt die oben erwähnten C₁₋₆ Alkyl-Gruppen, die durch eine einzelne Hydroxylgruppe substituiert sind, wie 2-Hydroxyäthyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, 1-Hydroxybutyl und 6-Hydroxyhexyl. Die Ausdrücke "C₁₋₆ Alkylthio, C₂₋₆ Alkenylthio, C₂₋₆ Alkynylthio, Hydroxy-C₁₋₆ alkylthio und Phenyl-C₁₋₆ alkylthio" umfassen die oben erwähnten C₁₋₆ Alkyl, C₂₋₆ Alkenyl, C₂₋₆ Alkynyl, Hydroxy-C₁₋₆ alkyl und Phenyl-C₁₋₆ alkyl-Gruppen, die durch ein Schwefelatom an die Gruppe R gebunden sind. Die Ausdrücke "C₁₋₆ Alkylthio-carbonylthio und C₁₋₆ Alkylamino" dienen zur Bezeichnung der Gruppen



und

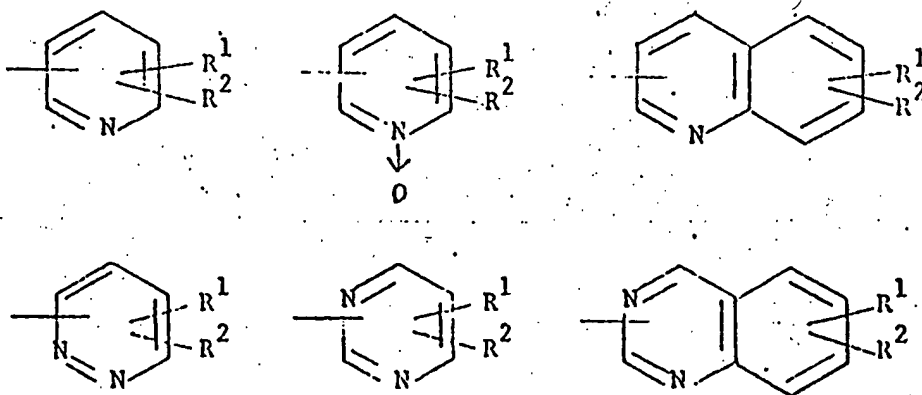


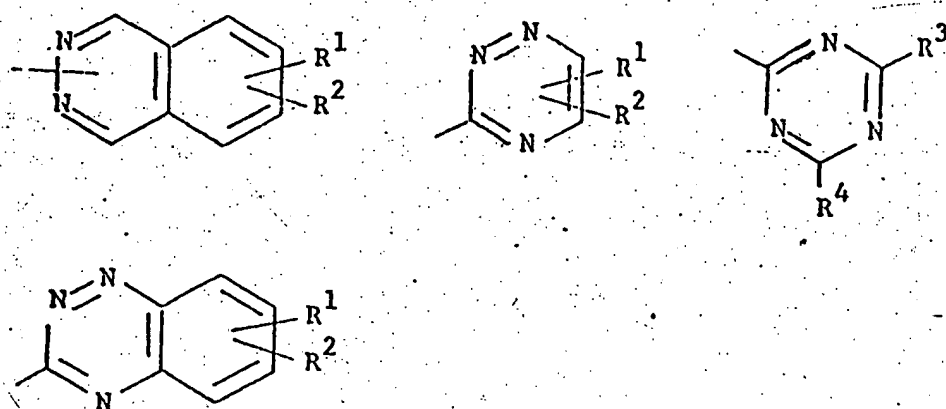
worin Z für Wasserstoff oder eine C₁₋₆ Alkyl-Gruppe steht.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform gemäß der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin R die folgende Bedeutung hat:

- a) eine monocyclische Gruppe, nämlich Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl, die gegebenenfalls durch einen Substituenten gemäß der obigen Definition substituiert sein kann, oder
- b) eine monocyclische oder kondensierte bicyclische Gruppe, die gegebenenfalls gemäß der obigen Definition substituiert sein kann und 6 bzw. 10 Ringatome aufweist, wobei 1 bis 3 Ringatome Stickstoffatome sind.

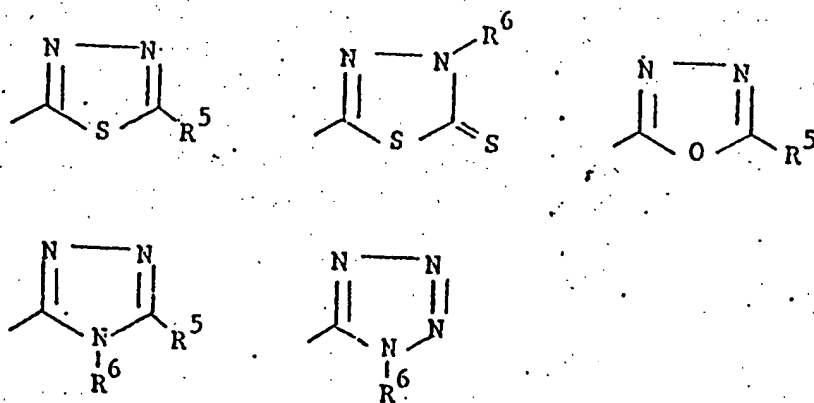
Beispiele für Gruppen, die unter die Definition gemäß b) fallen sind:





worin R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₄ Alkyl, Phenyl, 1-Piperidinyl, Nitro oder Hydroxyl, und R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Halogen, Amino oder C₁₋₄ Alkylamino stehen.

Beispiele für bevorzugte Gruppen gemäß a) sind:



worin R⁵ für Wasserstoff, C₁₋₄ Alkyl, C₁₋₁₀ Alkylthio, C₂₋₄ Alkenylthio, C₂₋₄ Alkynylthio, C₁₋₄ Hydroxyalkylthio, Phenyl-C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ Alkylthiocarbamylthio, C₁₋₄ Alkylamino, Amino, Mercapto, Pyridyl oder Phenyl, und R⁶

für Wasserstoff, C₁₋₄ Alkyl, C₂₋₄ Alkenyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₄ alkyl oder Cyclohexyl stehen.

Die Verbindungen der Formel I können leicht dadurch hergestellt werden, daß ein 2-Halo-5-nitrothiazol vorzugsweise 2-Brom-5-nitrothiazol, mit einem Mercaptoderivat der heteroaromatischen Verbindung kondensiert wird, wobei die Mercaptoverbindung in Form eines Salzes vorliegt oder, sofern eine freie Mercaptoverbindung verwendet wird, die Reaktion in Gegenwart einer Base durchgeführt wird. Geeignete Salze der Mercaptoverbindungen sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und tertiäre Amin-Salze, insbesondere Natrium- und Pyridinium-Salze. Geeignete Basen sind beispielsweise Alkalimetallhydroxide, -carbonate, -bicarbonate und -alkoxide, Erdalkalimetallhydroxide und tertiäre Amine, insbesondere Natriumhydroxid, Natriummethoxid, Natriumäthoxid und Pyridin. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Aceton, Methanol, Äthanol und Pyridin durchgeführt und erfolgt bei Zimmertemperatur, obwohl auch zur Verkürzung der Reaktionszeit erhöhte Temperaturen von 45° C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches bevorzugt sind.

Die Sulfone der Formel I werden hergestellt durch konventionelle Oxidation der entsprechenden Sulfide, beispielsweise unter Verwendung einer Persäure oder eines Salzes davon, wie Peressigsäure, Natriumperjodat oder m-Chlorper-

benzoe-Säure.

Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel I, die nach den oben genannten Verfahren hergestellt werden können, sind folgende:

- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-methyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-methyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfon
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-t-butyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-phenyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-mercapto-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiomethyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiomethyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfon
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioethyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiohexyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioallyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(N,N-dimethylthiocarbamylthio)-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(β-hydroxyethylthio)-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(4"-pyridyl)-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiobenzyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiobenzyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfon
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(N,N-diäthylthiocarbamylthio)-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiopropargyl-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-amino-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(N,N-dimethylamino)-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(N,N-diäthylamino)-1',3',4'-thiadiazolyl-sulfon

209841/1188

5-Nitro-2-thiazolyl-4'-phenyl-5'-thion -1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-allyl-5'-thion -1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-methyl-5'-thion -1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-benzyl-5'-thion -1',3',4'-thiadiazolyl-sulfid
 2-(5'-Nitro-2'-thiazolylthio)-4-methyl-1,3,4-thiadiazolyl-5-on
 2-(5'-Nitro-2'-thiazolylthio)-4-phenyl-1,3,4-thiadiazolyl-5-on
 2-(5'-Nitro-2'-thiazolylthio)-4-cyclohexyl-1,3,4-thiadiazolyl-5-on
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(2"-pyridyl)-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(4"-pyridyl)-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-phenyl-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-phenyl-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfon
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-methyl-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioäthyl-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioallyl-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiobenzyl-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiobenzyl-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfon
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(N,N-dimethylthiocarbamylthio)-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-äthyl-1',3',4'-oxadiazolyl-sulfid
 2-(5'-Nitro-2'-thiothiazolyl)-4-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-on
 5-Nitro-2-thiazolyl-3'-phenyl-4'-äthyl-1',2',4'-triazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-3'-phenyl-4'-äthyl-1',2',4'-triazolyl-sulfon
 5-Nitro-2-thiazolyl-3'-amino-4'-phenyl-1',2',4'-triazolyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-3'-(N,N-dimethylamino)-4'-benzyl-1',2',4'-triazolyl-sulfid

5-Nitro-2-thiazolyl-3'-thiomethyl-4'-t-butyl-1',2',4'-triazolyl -sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-3'-methyl-5'-(1,2,4-triazolyl) sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-3'-äthyl-5'-(1,2,4-triazolyl) sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-3'-äthyl-5'-(1,2,4-triazolyl) sulfon
5-Nitro-2-thiazolyl-3'-isopropyl-5'-(1,2,4-triazolyl)sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-4'-methyl-3'-(1,2,4-triazolyl) sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-4'-vinyl-3'-(1,2,4-triazolyl) sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-4'-benzyl-3'-(1,2,4-triazolyl)sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-3'-(4"-pyridyl)-5'-(1,2,4-triazolyl) sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-1'-phenyl-1'H-tetrazolyl -sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-1'-phenyl-1'H-tetrazolyl -sulfon
5-Nitro-2-thiazolyl-1'-benzyl-1'H-tetrazolyl -sulfon
5-Nitro-2-thiazolyl-1'-methyl-1'H-tetrazolyl -sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-1'-allyl-1'H-tetrazolyl-sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-1'-cyclohexyl-1'H-tetrazolyl-sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-1'H-tetrazolyl-sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-2'-pyridyl -sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-4'-pyridyl -sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-4'-pyridyl -sulfon
5-Nitro-2-thiazolyl-4'-methyl-2'-pyridyl -sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-5'-nitro-2'-pyridyl-sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-2'-(pyridyl-N-oxid) sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-2'-chinolyl sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-6',7'-dimethyl-2'-chinolyl -sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-4'-(pyridyl-N-oxid) sulfid
5-Nitro-2-thiazolyl-4'-(pyridyl-N-oxid) sulfon

5-Nitro-2-thiazolyl-2'-pyrimidinyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-piperidino-2'-pyrimidinyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-methyl-2'-pyrimidinyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4',6'-dimethyl-2'-pyrimidinyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-methyl-6'-hydroxy-2'-pyrimidinyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-pyridazinyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-chinazolinyl-sulfid ✓
 5-Nitro-2-thiazolyl-6',7'-dimethyl-4'-chinazolinyl-sulfid ✓
 5-Nitro-2-thiazolyl-1'-phthalazinyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-phenyl-1'-phthalazinyl-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-3'-(1,2,4-triazinyl)-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-5',6'-diphenyl-3'-(1,2,4-triazinyl)-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4',6'-diamino-2'-(1,3,5-triazinyl)-sulfid
 5-Nitro-2-thiazolyl-4',6'-dichlor-2'-(1,3,5-triazinyl)-sulfid

Die entsprechenden Mercapto-substituierten heteroaromatischen Verbindungen, die mit einem 2-Halo-5-nitrothiazol ^{unter Bildung} der obigen Verbindung umgesetzt werden, sind zum größten Teil bekannte Verbindungen. Soweit sie noch nicht bekannt sind, werden sie hergestellt nach Verfahren, die analog zu den Verfahren sind, die für die Herstellung der bekannten Mercaptozwischenprodukte angewendet werden. Nähere Einzelheiten über geeignete Verfahren zur Herstellung dieser Mercaptozwischenprodukte können den chemischen Standard-Lehrbüchern, wie "Heterocyclic Compounds", veröffentlicht durch John Wiley and Sons, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", veröffentlicht durch

Interscience und "Advances in Heterocyclic Chemistry", veröffentlicht durch Academic Press, entnommen werden.

Wie oben ausgeführt, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen brauchbar als Fungizide, und sie zeigen insbesondere eine nützliche Aktivität gegen eine Vielzahl von Fungi, die wirtschaftlich wertvolle Pflanzen befallen wie *Alternaria tenuis*, *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum* sp. z.B. *C. atramentarium*, *Penicillium expansum* und *Peronospora* sp. Die Verbindungen besitzen außerdem eine nützliche Aktivität gegen verschiedene für Tiere und Menschen pathogene Fungi z.B. die Fungi der Gattung *Candida*, insbesondere *C. albicans* und Dermatophyten wie *Trichophyton mentagrophytes*.

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung gemäß einem weiteren Aspekt ein Verfahren zur Behandlung von Pflanzen, die von Fungi angegriffen werden können oder von Fungi befallen sind. Gemäß diesem Verfahren werden die genannten Pflanzen mit einer fungiziden Menge an einer oder mehreren Verbindungen der Formel I behandelt. Die Verbindungen können auf das Laub der Pflanzen aufgebracht und/oder in den Erdboden oder das Wasser, in dem die Pflanzen wachsen, eingeführt werden, um teilweise oder vollständig die oben erwähnten gegen Pflanzen pathogenen Fungi zu vernichten sowie Schutz vor einem Angriff durch solche Fungi zu geben. In der Regel werden die Verbindungen in Form von fungiziden Zubereitungen angewandt werden. Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb

209841/1188

auch fungizide Zubereitungen, die den aktiven Bestandteil mit einem nicht-phytotoxischen Verdünnungsmittel oder Träger enthalten, sowie ein Verfahren zur Herstellung solcher fungiziden Zubereitungen, das darin besteht, daß ein als Fungizid aktiver Bestandteil der Formel I mit einem der erwähnten Verdünnungs- oder Trägerstoffe vermischt wird. Bei letzteren kann es sich beispielsweise handeln um Wasser, Alkohole, Glykole, Glykoläther, Erdöldestillate und/oder verschiedene Dispersionsmedien wie oberflächenaktive Mittel, Emulgatoren und feinverteilte inerte Feststoffe. Die Konzentration an aktivem Bestandteil in diesen Zubereitungen variiert je nach dem, ob die Zubereitung direkt in Form eines Pulvers (Staubes) verwendet wird, oder ob sie in Form eines emulgierbaren Konzentrats oder benetzbaren Pulvers vorliegt, das vor der Verwendung beispielsweise mit Wasser verdünnt werden soll.

Da beim Gebrauch die Verbindungen normalerweise auf infizierte oder anfällige Pflanzen in Form von Zubereitungen aufgebracht werden, die etwa 5 bis 3000 ppm, vorzugsweise etwa 200 bis 2000 ppm, des aktiven Bestandteils enthalten, ist es normalerweise zweckmäßig, zur Erleichterung der Formulierung, Lagerung, Verpackung usw. den aktiven Bestandteil in Form einer Flüssigkeit oder einer festen Konzentratzusammensetzung zu formulieren.

Flüssige Konzentrate können hergestellt werden, indem man 0.1 bis 50 % des aktiven Bestandteils in Wasser oder einem geeigneten, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie in geeigneten aromatischen, aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffen, Ketonen oder Alkoholen, denen ein Emulgiermittel, beispielsweise ein solches von nicht-ionischen oder vom ionischen Typ oder eine Mischung, beispielsweise Kondensationsprodukte von Alkylenoxiden mit Phenolen und organischen Säuren, Polyoxyäthylenderivate von Sorbitanestern, zugesetzt sein kann, komplexen Ätheralkoholen und dergleichen löst, dispergiert oder suspendiert.

Feste Konzentratmischungen können hergestellt werden, indem man 5 bis 90 % des aktiven Bestandteils in einen fein verteilten festen Träger, beispielsweise Bentonit, Fuller'-Erde, Diatomaerde, hydratisiertes Siliciumdioxid, Diatome-Siliciumdioxid, Kaolin, gequollene Glimmer, Attapulgit, Talk, Kreide und dergl., einarbeitet. Diese Konzentrate können für die direkte Verwendung formuliert werden oder sie können gewünschtenfalls zur Herstellung von stäubenden Pulvern mit weiteren inerten festen Trägern verdünnt werden. Es können auch Dispergier- und/oder Benetzungsmittel eingearbeitet werden unter Bildung von benetzbaren Pulverkonzentraten, die anschließend in Wasser oder in anderen wässrigen Trägern dispergiert werden können unter Bildung von Spray-Zubereitungen. Geeignete Netz- und Emulgiermittel sind z.B.

Natriumlaurylsulfat, Natriumlignosulfat und andere geeignete nicht-ionische und anionische oberflächenaktive Mittel oder Mischungen davon. Der aktive Bestandteil der Erfindung kann auch in Tabletten, Pellets, Kapseln oder Formulierungen, wie z.B. Aerosole oder Sprays, eingearbeitet werden, um zu gewährleisten, daß die fungizide Wirkung am Ort des Befalls (Erkrankung) erzielt werden kann.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren für die Behandlung von Fungi-Infektionen bei Tieren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man auf die von dem Fungus befallene Stelle eine wirksame Dosis eines aktiven Bestandteils der allgemeinen Formel I aufträgt oder diese dem an der Fungi-Infektion leidenden Tier verabreicht. Um den aktiven Bestandteil zu verabreichen oder aufzubringen, ist es normalerweise erforderlich, die aktive Verbindung der allgemeinen Formel I in die Form einer pharmazeutischen Zubereitung zu bringen, die den aktiven Bestandteil in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmittel oder Träger dafür enthält. Diese pharmazeutischen Zubereitungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Der Typ der Zubereitung hängt natürlich von der vorgeschlagenen Verwendungsart ab. Für die innere Verabreichung an Tiere und Menschen liegen die Zubereitungen beispielsweise vor in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Suppositorien, Suspensionen und Injektionslösungen. Diese Zubereitungen enthalten normalerweise

weise 5 bis 1000 mg des aktiven Bestandteils und werden auf solche Weise verabreicht, daß der behandelte Patient (Tier) eine Dosis von 0,1 bis 30 mg/kg und pro Tag erhält. Für die äußere Anwendung können die Zubereitungen in Form von Cremes, Salben, Tinkturen und Emulsionen vorliegen, die normalerweise in der Konzentratform 0,5 bis 50 Gew.-% des aktiven Bestandteils enthalten. Es ist natürlich klar, daß die jeweils zu verabreichende Menge an aktivem Bestandteil von einem Arzt bestimmt wird unter Berücksichtigung aller relevanten Umstände einschließlich des Gesundheitszustandes des zu behandelnden Patienten, der Infektion, unter der er leidet und der Verabreichungsart. Demgemäß ist die vorliegende Erfindung keineswegs auf den vorstehend angegebenen bevorzugten Dosierungsbereich beschränkt.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen bestehen in der Regel aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I in Mischung mit einem Träger oder verdünnt durch einen Träger oder umhüllt oder eingekapselt von einem verdaubaren Träger in Form einer Kapsel, eines Beutels, einer Tablette, von Papier oder einem anderen Behälter oder von einem entfernbaren Behälter, wie z.B. einer Ampulle. Der Träger oder das Verdünnungsmittel kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Hilfsstoff, Arzneimittelträger oder Medium für die therapeutisch wirksame Substanz dient. Einige Beispiele für Verdünnungsmittel oder Träger, die in den er-

findungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden können, sind Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Propylenglykol, flüssiges Paraffin, weißes weiches Paraffin, Kaolin, mikrokristalline Cellulose, Calciumsilicat, Siliciumdioxid, Polyvinylpyrrolidon, Cetostearylalkohol, Stärke, Akaziengummi, Calciumphosphat, Kakaobutter, Theobrominöl, Erdnußöl, Alginate, Tragant, Gelatine, B.P.-Sirup, Methylcellulose, Polyoxyäthylensorbitanmonolaurat, Äthylacetat, Methyl- und Propylhydroxybenzoat, Sorbitantrioleat, Sorbitansesquioleat und Oleylalkohol.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird in den folgenden Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Das Natriumsalz von 5-Methyl-2-mercapto-1,3,4-thiadiazol (0.02 Mol), hergestellt durch Umsetzung von Thioacetamid, Hydrazin und Schwefelkohlenstoff unter basischen Bedingungen und nachfolgende Cyclisierung unter Verwendung von konzentrierter Schwefelsäure, wurde in Äthanol (35 ml) gelöst, und 5-Nitro-2-bromthiazol (0.02 Mol) in Aceton (20 ml) wurden während 3 Minuten tropfenweise zugefügt. Das Gemisch wurde dann auf einem Dampfbad auf 50° C gehalten und dann 1 Stunde lang gerührt, wobei das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen wurde. Das Gemisch wurde in Eiswasser (400 ml) eingegossen und 1 Stunde gerührt. Der Niederschlag

wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus 80 %-igem wässrigen Äthanol wurde 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-methyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)sulfid, F. 127 - 128° C erhalten. Dieses wurde gemäß dem nachfolgenden Verfahren zum Sulfon oxidiert.

Das Sulfid (0.008 Mol) wurde in Eisessig (30 ml) gelöst, und eine 30 %-ige Lösung von Wasserstoffperoxid (5 ml) wurde zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 70° C erhitzt, bis die Dünnschichtchromatographie die Abwesenheit des Ausgangsmaterials (nach etwa 3 Stunden) anzeigte. Nach dem Abdampfen der Essigsäure im Vakuum und der anschließenden Zugabe von Wasser wurde das Gemisch über Nacht gerührt. Das auskristallisierte Produkt wurde gesammelt und getrocknet, wobei 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-methyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)sulfon erhalten wurde. Dieses ergab bei der Mikroanalyse zufriedenstellende Ergebnisse.

Nach dem gleichen Verfahren wurde 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(4"-pyridyl)-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)sulfid, F. 204 - 205° C hergestellt.

Beispiel 2

5-(N,N-Dimethylthiocarbamylthio)-2-mercapto-1,3,4-thiadiazol (0,03 Mol), hergestellt durch Reaktion von Hydrazin und Schwefelkohlenstoff unter basischen Bedingungen unter Bil-

dung von 2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazol und anschließende Reaktion mit N,N-Dimethylthiocarbamylchlorid in Gegenwart von Kaliumhydroxid, wurde in Aceton (25 ml) gelöst, und es wurde Pyridin (0.03 Mol) zugefügt. Zu diesem bei Zimmertemperatur gerührten Gemisch wurde während 3 Minuten 5-Nitro-2-bromothiazol (0.03 Mol) in Aceton (25 ml) gegeben. Das Gemisch wurde dann 1 Stunde am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und in Eiswasser (400 ml) eingegossen. Nachdem 1 Stunde gerührt worden war, wurde der Niederschlag gesammelt, gewaschen und getrocknet, wobei 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(N,N-dimethylthiocarbamylthio)-(1,3,4-thiadiazolyl)sulfid, F. 158 - 159° C erhalten wurde.

Nach dem gleichen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt aus den entsprechenden 5-substituierten-2-mercapto-1,3,4-thiadiazol. Diese wiederum sind hergestellt worden durch Umsetzung der oben erwähnten 2,5-Dimercapto-Verbindung mit dem entsprechenden Dialkylthiocarbamyl-, Alkyl-, Alkenyl- oder Phenylalkyl-halogenid.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiomethyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 125 - 126° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioäthyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 86 - 87° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiohexyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 50° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioallyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 65 - 66° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiobenzyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 88 - 89° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thio-n-decyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 69 - 70° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(N,N-diäthylthiocarbamylthio)-2'-(1,3,4-thiadiazolyl) sulfid, F. 131 - 133° C.

Beispiel 3

Das Kaliumsalz von 5-Amino-2-mercapto-1,3,4-thiadiazol, hergestellt durch Erwärmen von Thiosemicarbazid mit Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von Kaliumhydroxid, wurde wie in Beispiel 1 beschrieben, mit 5-Nitro-2-brom-thiazol umgesetzt, wobei 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-amino-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 175 - 176° C erhalten wurde. In ähnlicher Weise wurde durch Verwendung von N,N-Dimethyl- oder N,N-Diäthylthiosemicarbazid als Ausgangsprodukt 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(dimethylamino)- bzw. 5'-(Diäthylamino)-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid erhalten. Beide Verbindungen ergaben zufriedenstellende Werte in der Mikroanalyse.

Beispiel 4

Durch Umsetzung des Kaliumsalzes von 2-Mercapto-4-phenyl-5-thion-1,3,4-thiadiazol (hergestellt durch Reaktion von Schwefelkohlenstoff mit dem Kaliumsalz von N-Phenyldithio-

carbazoicsäure) mit 5-Nitro-2-bromthiazol nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, wurde 2-(5'-Nitro-2'-thiothiazolyl)-4-phenyl-1,3,4-thiadiazol-5-thion, F. 157 - 159° C erhalten. In ähnlicher Weise wurde durch Verwendung von N-Methyldithiocarbazoicsäure als Ausgangsprodukt 2-(5'-Nitro-2'-thiothiazolyl)-4-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-thion erhalten. Durch Behandlung der N-Methyldithiocarbazoicsäure mit Phosgen wurde 2-Mercapto-4-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-on erhalten, das dann mit 5-Nitro-2-bromthiazol umgesetzt wurde, wobei 2-(5'-Nitro-2'-thiothiazolyl)-4-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-on hergestellt wurde. Die zuletzt genannte Verbindung und das entsprechende 5-Thion ergaben bei der Mikroanalyse zufriedenstellende Ergebnisse.

Beispiel 5

Gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden durch Umsetzung von 5-Nitro-2-bromthiazol mit dem entsprechenden 5-substituierten 2-mercapto-1,3,4-oxadiazol, hergestellt durch Cyclisierung der entsprechenden N-Acyldithiocarbazoicsäure unter dem Einfluß von Wärme, die folgenden Verbindungen erhalten:

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-phenyl-2'-(1,3,4-oxadiazolyl) sulfid,
F. 189 - 191° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-methyl-2'-(1,3,4-oxadiazolyl) sulfid,
F. 86 - 87° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(2"-pyridyl)-2'-(1,3,4-oxadiazolyl)-sulfid, F. 167 - 168° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(4"-pyridyl)-2'-(1,3,4-oxadiazolyl)-sulfid, F. 188 - 190° C.

Beispiel 6

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden durch Umsetzung von 5-Nitro-2-bromthiazol mit 3-Mercapto-4-äthyl- oder 4-Cyclohexyl-5-phenyl-1,2,4-triazol - hergestellt durch Reaktion von Benzhydrazid in Gegenwart einer Base mit Äthylisothiocyanat oder Cyclohexylisothiocyanat - die Verbindungen 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-äthyl-5'-phenyl-3'-(1,2,4-triazolyl)sulfid, F. 128 - 129° C und 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-cyclohexyl-5'-phenyl-2'-(1,2,4-triazolyl)sulfid, F. 182 - 184° C erhalten. In ähnlicher Weise wurde 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-methyl-3'-(1,2,4-triazolyl)sulfid, F. 142 - 144° C erhalten.

Beispiel 7

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurde durch Umsetzung von 5-Nitro-2-bromthiazol mit 3-Methyl- oder 3-Äthyl-5-mercapto-1,2,4-triazol - hergestellt durch Behandlung von 1-Acetyl- oder 1-Propionyl-thiosemicarbazid mit Natriummethoxid - die Verbindungen 5-Nitro-2-thiazolyl-3'-methyl-5'-(1,2,4-triazolyl)sulfid, F. 194 - 196° C und 5-Nitro-2-thiazolyl-3'-äthyl-5'-(1,2,4-triazolyl)sulfid, F. 184 - 186° C erhalten.

In ähnlicher Weise wurde unter Verwendung von 3-Amino-4-phenyl-5-mercapto-1,2,4-triazol - hergestellt durch Ring-schluß von N-Phenyl-N'-guanidinthioharnstoff mit Natriumhydroxid - die Verbindung 5-Nitro-2-thiazolyl-3'-amino-4'-phenyl-5'-(1,2,4-triazolyl)sulfid, F. 158 - 160° C erhalten.

Beispiel 8

Auf die gleiche Weise, die in den Beispielen 1 bis 7 beschrieben wurde, wurden die folgenden Verbindungen der Formel I hergestellt:

5-Nitro-2-thiazolyl-1'-phenyl-5'-(1,2,3,4-tetrazolyl)sulfid, F. 125 - 126° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-1'-methyl-5'-(1,2,3,4-tetrazolyl)sulfid, F. 135 - 136° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(1,2,3,4-tetrazolyl)sulfid, F. 119-121° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5',6'-diphenyl-3'-(1,2,4-triazinyl)sulfid, F. 177 - 179° C.

(Hergestellt aus dem entsprechenden 3-Mercaptotriazin, das wiederum durch Erwärmen von Benzil mit Thiosemicarbazid in Essigsäure erhalten worden war) 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-chinazolinylsulfid, F. 214 - 216° C.

(Hergestellt aus 4-Mercaptochinazolin, das wiederum durch Erwärmen der entsprechenden 4-Chlor-Verbindung mit Natriumhydrogensulfid erhalten worden war)

- 5-Nitro-2-thiazolyl-2'-pyrimidinylsulfid, F. 140 - 141° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-methyl-2'-pyrimidinylsulfid, F. 119 - 120° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-4',6'-diamino-2'-pyrimidinylsulfid, F. 244 - 246° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-4',6'-dimethyl-2'-pyrimidinylsulfid, F. 187 - 188° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-methyl-6'-hydroxy-2'-pyrimidinylsulfid, F. 217 - 218° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-piperidino-2'-pyrimidinylsulfid, F. 186 - 187° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-2'-pyridylsulfid, F. 137 - 138° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-pyridylsulfid, F. 49 - 50° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-2'-(pyridyl-N-oxid)sulfid, F. 131 - 132° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-nitro-2'-pyridylsulfid, F. 191 - 192° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-2'-chinolylsulfid, F. 187 - 189° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioisopropyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 84 - 85° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiopropargyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 89 - 91° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(β-hydroxyäthylthio)-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)sulfid, F. 90 - 92° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioisobutyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 57 - 58° C.
- 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-mercapto-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 300° C.

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thio-n-propyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)-sulfid, F. 76 - 77° C.

Die folgenden Beispiele erläutern die erfindungsgemäßen fungiziden Zubereitungen:

Beispiel 9

Gew.-%

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-methyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)sulfid	40
Natriumlaurylsulfat	8
Isooctylphenylpolyäthoxyäthanol	6
Kaolin	46

Die obigen Bestandteile wurden miteinander gemischt unter Bildung eines benetzbaren Pulverkonzentrats. Beim Gebrauch wurde dieses Konzentrat mit Wasser verdünnt unter Bildung einer Spray-Zubereitung, die 300 bis 600 ppm des aktiven Bestandteils enthielt.

Beispiel 10

Es wurde ein emulgierbares Konzentrat hergestellt, das die folgenden Bestandteile enthielt:

Gew.-%

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiomethyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)sulfid	20
Natriumalkylarylsulfonat-Gemisch	7
Polyoxyäthylensorbitanmonolaurat	5
Xylol	68

Dieses Konzentrat wurde vor dem Gebrauch mit Wasser verdünnt unter Bildung einer versprühbaren Zubereitung, die 200 bis 400 ppm an aktivem Bestandteil enthielt.

Beispiel 11

Es wurde ein emulgierbares Konzentrat mit den folgenden Bestandteilen hergestellt:

	<u>Gew.-%</u>
5-Nitro-2-thiazolyl-5'-methyl-2'-(1,3,4-oxadiazolyl)sulfid	40
Mischung von anionischen und nicht-ionischen Emulgiermitteln	16
Aceton	44

Dieses Konzentrat wurde vor dem Gebrauch mit Wasser verdünnt unter Bildung einer versprühbaren Zubereitung, die 400 bis 800 ppm an aktivem Bestandteil enthielt.

Beispiel 12

Es wurde ein benetzbares Pulverkonzentrat hergestellt durch Mischen der folgenden Bestandteile:

	<u>Gew.-%</u>
5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioisopropyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)sulfid	80
Anionisches oberflächenaktives Mittel	10
Kaolin	10

Beim Gebrauch wurde dieses Pulver in Wasser dispergiert unter Bildung einer Zubereitung, die 600 bis 1000 ppm an aktivem Bestandteil enthielt.

Die folgenden Beispiele erläutern pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten.

Beispiel 13

Es wurde eine abwaschbare Salbe der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioallyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl)sulfid	1.0 g
Polyäthylenglycol 400	50.0 g
Polyäthylenglycol 4000	49.0 g

Das Polyäthylenglycol 4000 wurde bis zum Schmelzen erhitzt und das Polyäthylenglycol 400 wurde unter Rühren zugegeben unter Bildung einer homogenen Mischung. Dieser Mischung wurde der aktive Bestandteil einverleibt, und die Mischung wurde bis zum Abkühlen gerührt.

Beispiel 14

Es wurde ein stäubendes Pulver der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

5-Nitro-2-thiazolyl-1'-phenyl-5'-(1,2,3,4-tetrazolyl)sulfid	0.5 g
Magnesiumcarbonat	5.0 g
Calciumcarbonat	10.0 g
Zinkoxid	5.0 g
Talk	bis auf 100.0 g

Der aktive Bestandteil wurde mit dem Calciumcarbonat verrieben und das Magnesiumcarbonat und das Zinkoxid wurden unter gründlichem Mischen zugegeben. Der Talk wurde anschließend zugegeben, und nach gründlichem Mischen wurde das erhaltene Pulver durch ein Sieb mit einer Sieböffnung von 0.25 mm (60 mesh British Standard Sieb) gesiebt.

Beispiel 15

Es wurde eine Creme hergestellt, welche die folgenden Komponenten enthält:

5-Nitro-2-thiazolyl-2'-pyrimidinylsulfid	2.0 g
Cetostearylalkohol	8,5 g
Natriumlaurylsulfat	0.9 g
Weißes weiches Paraffin	15.0 g
Flüssiges Paraffin	6.0 g
Destilliertes Wasser	bis auf 100.0 g

Der Cetostearylalkohol und das Natriumlaurylsulfat wurden gemeinsam auf 70° C erhitzt. Die Paraffine wurden zugegeben, und die Mischung wurde gerührt, bis sie homogen war, wobei

die Temperatur bei etwa 55° C gehalten wurde. Der aktive Bestandteil wurde in die ölige Mischung eingearbeitet, und dann wurde bei der gleichen Temperatur das Wasser zugegeben unter ständigem Rühren, das fortgesetzt wurde, bis die erhaltene Creme kalt war.

Beispiel 16

Es wurden Tabletten hergestellt, die pro Tablette die folgenden Bestandteile enthielten:

	<u>pro Tablette</u>
5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioisopropyl-2'- '1,3,4-thiadiazolyl)sulfid	100 mg
Stärke	50 mg
Lactose	35 mg
Äthylcellulose (als 20 %-ige Lösung in tech- nischem Alkohol)	3 mg
Alginsäure	8 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Talk	<u>2 mg</u>
	<u>200 mg</u>

Der aktive Bestandteil, die Stärke und die Lactose wurden gründlich miteinander gemischt, und die Äthylcelluloselösung wurde zugegeben. Das erhaltene Pulver wurde durch ein Sieb mit einer Sieböffnung von 1.4 mm (BSS Nr. 12) gesiebt. Die gebildeten Körnchen wurden getrocknet, die restlichen Bestandteile wurden zugegeben, und nach gründlichem Mischen wurde

die Mischung zu Tabletten verpreßt, von denen jede 100 mg an aktivem Bestandteil enthielt.

Beispiel 17

Es wurden Kapseln hergestellt, die pro Kapsel die folgenden Bestandteile enthielten:

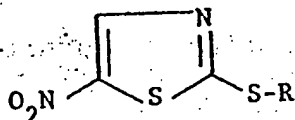
	<u>pro Kapsel</u>
5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thio-n-propyl- 2'-(1,3,4-thiadiazolyl)sulfid	250 mg
Lactose	48 mg
Magnesiumstearat	2 mg

Die Bestandteile wurden gründlich miteinander vermischt, durch ein Sieb mit einer Sieböffnung von 0.35 mm (BSS Nr. 44) gesiebt und in Mengen von 250 mg in harte Gelatine kapseln gefüllt.

/Patentansprüche:

Patentansprüche:

1. Thiazolylsulfide der Formel



und die entsprechenden Sulfone, worin R eine durch ein Kohlenstoffatom an den Nitrothiazolylsulfid-Teil gebundene heteroaromatische Gruppe bedeutet, die

- a) ein monocyclischer fünfgliedriger Ring mit 3 oder 4 Heteroringatomen, von denen zwei Atome Stickstoffatome und die übrigen Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefel-Atome sind, oder
 - b) ein monocyclischer oder kondensierter bicyclischer 6- bis 10-gliedriger Ring mit 1 bis 4 Heteroringatomen, von denen eines ein Stickstoffatom und die anderen Stickstoff- und/oder Sauerstoffatome sind,
- ist.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe R einen oder mehrere der folgenden Substituenten aufweist: C₁₋₁₀ Alkyl, C₂₋₆ Alkenyl, C₂₋₆ Alkynyl, Phenyl-C₁₋₆ alkyl, Hydroxy-C₁₋₆ alkyl, Halo-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ Alkylthio, C₂₋₆ Alkenylthio, C₂₋₆ Alkynylthio, Phenyl-C₁₋₆ alkylthio, Hydroxy-C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ Alkylthiocarbamylthio, Phenyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Piperidinyl, C₁₋₆ Alkylamino, Amino,

209841/1188

Nitro, Mercapto, Hydroxyl, ein Halogenatom, ein Sauerstoffatom (das ein Keton oder ein N-Oxid) oder ein Schwefelatom (das ein Thion abbildet).

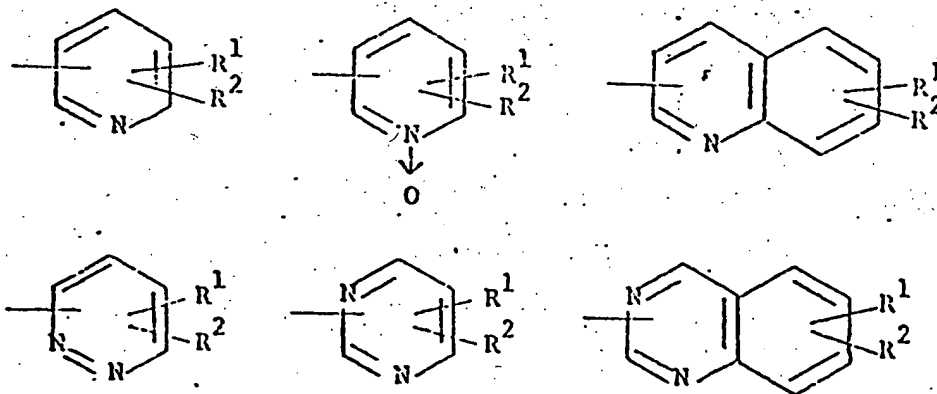
3. Verbindungen nach Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe R

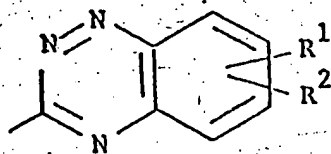
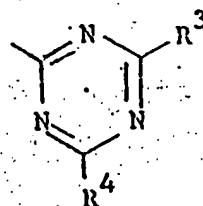
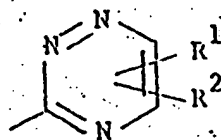
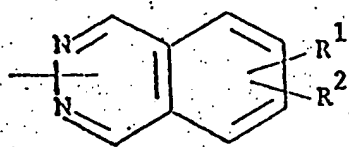
a) Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl, oder

b) eine monocyclische oder kondensierte bicyclische Gruppe mit 6 bzw. 10 Ringatomen, wobei 1 bis 3 Ringatom- Stickstoffatome sind,

bedeutet.

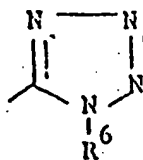
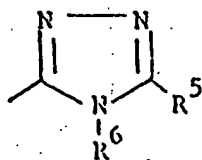
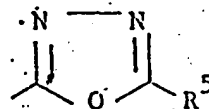
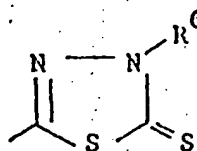
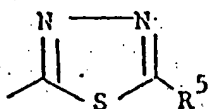
4. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R eine der folgenden Gruppen bedeutet:





worin R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-4} Alkyl, Phenyl, 1-Piperidiny, Nitro oder Hydroxyl und R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander Halogenatome, Amino oder C_{1-4} Alkylamino bedeuten.

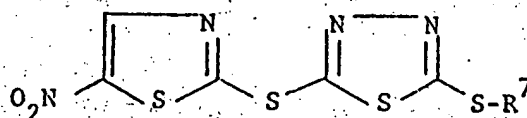
5. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R für eine der folgenden Gruppen steht:



worin R^5 Wasserstoff, C_{1-4} Alkyl, C_{1-10} Alkylthio, C_{2-4} Alkenylthio, C_{2-4} Alkynylthio, C_{1-4} Hydroxyalkylthio, Phenyl- C_{1-4} Alkylthio, C_{1-4} Alkylthiocarbamylthio,

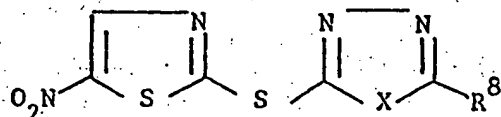
C₁₋₄ Alkylamino, Amino, Mercapto, Pyridyl oder Phenyl und R⁶ Wasserstoff, C₁₋₄ Alkyl, C₂₋₄ Alkenyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₄ alkyl oder Cyclohexyl bedeuten.

6. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel:



worin R⁷ für Wasserstoff, C₁₋₁₀ Alkyl, Allyl, Propargyl, β -Hydroxyäthyl, Benzyl, N,N-Dimethylthiocarbamyl oder N,N-Diäthylthiocarbamyl steht.

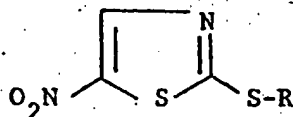
7. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel:



worin X für S, O oder NR⁹, R⁸ für Wasserstoff, C₁₋₄ Alkyl, Phenyl, Amino, Dimethylamino, Diäthylamino, 2-Pyridyl oder 4-Pyridyl und R⁹ für Wasserstoff, C₁₋₄ Alkyl, Phenyl oder Cyclohexyl stehen.

8. 2-(5'-Nitro-2'-thiothiazolyl)-4-phenyl-1,3,4-thiadiazol-5-thi n.
9. 5-Nitro-2-thiazolyl-1'-phenyl-5'-(1,2,3,4-tetrazolyl) sulfid.
10. 5-Nitro-2-thiazolyl-1'-methyl-5'-(1,2,3,4-tetrazolyl) sulfid.
11. 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(1,2,3,4-tetrazolyl) sulfid.
12. 5-Nitro-2-thiazolyl-5',6'-diphenyl-3'-(1,2,4-triazinyl) sulfid.
13. 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-chinazoliny1-sulfid. ✓
14. 5-Nitro-2-thiazolyl-2'-pyrimidinyl -sulfid.
15. 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-methyl-2'-pyrimidinyl -sulfid.
16. 5-Nitro-2-thiazolyl-4',6'-diamino-2'-pyrimidinyl-sulfid.
17. 5-Nitro-2-thiazolyl-4,6'-dimethyl-2'-pyrimidinyl-sulfid.
18. 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-methyl-6'-hydroxy-2'-pyrimidinyl-sulfid.
19. 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-piperidino-2'-pyrimidinyl-sulfid.
20. 5-Nitro-2-thiazolyl-2'-pyridyl-sulfid.
21. 5-Nitro-2-thiazolyl-4'-pyridyl-sulfid.
22. 5-Nitro-2-thiazolyl-2'-(pyridyl-N-oxid) sulfid.
23. 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-nitro-2-pyridyl -sulfid.
24. 5-Nitro-2-thiazolyl-2'-chinolyl -sulfid.
25. 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-methyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl) sulfid.
26. 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-methyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl) sulfon.
27. 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thiomethyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl) sulfid.
28. 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioäthyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl) sulfid.
29. 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thio-n-propyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl) sulfid.
30. 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-thioisopropyl-2'-(1,3,4-thiadiazolyl) sulfid.
31. 5-Nitro-2-thiazolyl-5'-(N,N-dimethylthiocarbamylthio)-2'-(1,3,4-thiadiazolyl) sulfid.

32. Verfahren zur Herstellung von Thiazolyl-sulfiden der Formel:



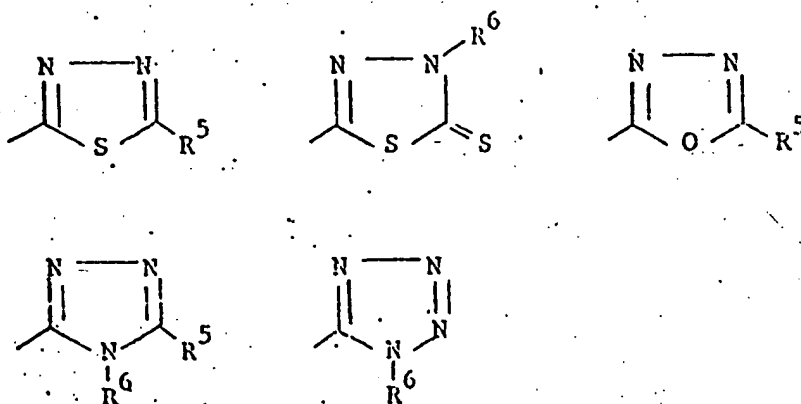
und von den entsprechenden Sulfonen, worin R eine durch ein Kohlenstoffatom an den Nitrothiazolylsulfid-Teil gebundene heteroaromatische Gruppe bedeutet, die

- a) ein monocyclischer fünfgliedriger Ring mit 3 oder 4 Heteroringatomen, von denen zwei Atome Stickstoffatome und die übrigen Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefel-Atome sind, oder
- b) ein monocyclischer oder kondensierter bicyclischer 6- bis 10-gliedriger Ring mit 1 bis 4 Heteroringatomen, von denen eines ein Stickstoffatom und die anderen Stickstoff- und/oder Sauerstoffatome sind,

ist, dadurch gekennzeichnet, daß ein 2-Halo-5-nitrothiazol mit einem Salz einer Verbindung der Formel R-SH, worin R die gleiche Bedeutung wie oben hat, kondensiert und anschließend, wenn ein Sulfon der Formel I hergestellt werden soll, das erhaltene Sulfid oxidiert wird.

33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz der R-SH-Verbindung in situ dadurch hergestellt wird, daß die Kondensation in Gegenwart einer Base durchgeführt wird. 209841/1188

34. Verfahren nach Ansprüchen 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, daß 2-Brom-5-nitrothiazol eingesetzt wird.
35. Verfahren nach Ansprüchen 32 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß ein Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder tertiäres Aminsalz der Verbindung R-SH verwendet wird.
36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß ein Natrium- oder Pyridinium-Salz verwendet wird.
37. Verfahren nach Ansprüchen 32 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß die Kondensation bei einer Temperatur zwischen 45° C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsmediums durchgeführt wird.
38. Verfahren nach Ansprüchen 32 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß ein erhaltenes Sulfid unter Verwendung einer Persäure oder einem Salz davon zum Sulfon oxidiert wird.
39. Verbindungen nach Ansprüchen 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß R eine der folgenden Gruppen bedeutet:



2213558

worin R^5 für Wasserstoff, C_{1-4} Alkyl, C_{1-10} Alkylthio, C_{2-4} Alkenylthio, Phenyl- C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} Alkylthio-carbamylthio, C_{1-4} Alkylamino, Amino, Pyridyl oder Phenyl und R^6 für Wasserstoff, C_{1-4} Alkyl, C_{1-4} Alkenyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-4} alkyl oder Cyclohexyl steht.

40. Fungizide Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie als aktiven Bestandteil eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 oder 39 in Verbindung mit einem nicht-phytotoxischen Verdünnungsmittel oder Träger enthält.
41. Fungizide Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie als aktiven Bestandteil eine Verbindung nach einem der Ansprüche 8 bis 24 in Verbindung mit einem nicht-phytotoxischen Verdünnungsmittel oder Träger enthält.
42. Fungizide Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie als aktiven Bestandteil eine Verbindung nach einem der Ansprüche 25 bis 31 in Verbindung mit einem nicht-phytotoxischen Verdünnungsmittel oder Träger enthält.
43. Fungizide Zubereitungen nach Ansprüchen 40 bis 42, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines flüssigen oder festen Konzentrats vorliegen.
44. Fungizide Zubereitungen nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines flüssigen Konzentrats

209841/1188

vorliegen, das 0.1 bis 50 % an aktivem Bestandteil enthält.

45. Fungizide Zubereitung nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines festen Konzentrats vorliegt, das 5 bis 90 % an aktivem Bestandteil enthält.
46. Verfahren zur Behandlung von Pflanzen, die für den Angriff von Fungi anfällig sind oder von Fungi befallen sind, dadurch gekennzeichnet, daß man auf die Pflanzen eine fungizide Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 31 oder 39 aufbringt.
47. Verfahren nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen in Form einer fungiziden Zubereitung enthaltend 5 bis 3000 p.p.m. der aktiven Verbindung zusammen mit einem nicht-phytotoxischen Verdünnungsmittel oder Träger aufbringt.
48. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie als aktiven Bestandteil eine Verbindung nach Ansprüchen 1 bis 31 oder 39 in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.
49. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 bis 1000 mg des aktiven Bestandteils enthält.

50. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Tablette, Kapsel, Pulver, Suppositorien, Suspension oder Injektionslösung vorliegt.
51. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0.5 bis 50 Gew.% an aktivem Bestandteil enthält.
52. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 51, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Creme, Salbe, Tinktur oder Emulsion vorliegt.
53. Verfahren zur Behandlung von Fungi-Infektionen bei Tieren, dadurch gekennzeichnet, daß man auf die von den Fungi befallene Stelle eine wirksame Dosis einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 31 oder 39 aufbringt oder sie dem an der Fungi-Infektion leidenden Tier verabreicht.
54. Verfahren nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung in Form einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 48 bis 52 verabreicht.